

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kamiren XL 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4 mg doksazosina što odgovara 4,85 mg doksazozinmesilata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- laktoza: 70,56 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Tablete s produljenim oslobađanjem su bijele, okrugle, blago izbočene.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Kamiren XL indiciran je za liječenje hipertenzije i u većine bolesnika može se koristiti kao monoterapija za kontrolu krvnog tlaka. U bolesnika u kojih se zadovoljavajuća kontrola krvnog tlaka ne može postići jednim antihipertenzivnim lijekom, Kamiren XL se može primijeniti u kombinaciji s tiazidnim diuretikom, beta-blokatorom, blokatorom kalcijevih kanala ili inhibitorom angiotenzin konvertaze.

Benigna hiperplazija prostate

Kamiren XL je indiciran za liječenje otežanog mokrenja i simptoma povezanih s benignom hiperplazijom prostate (BHP).

Kamiren XL se može primijeniti u bolesnika s BHP-om koji su hipertenzivni ili normotenzivni.

Bolesnici s hipertenzijom i BHP oba su stanja učinkovito liječili monoterapijom doksazosina, dok primjene u krvnom tlaku u normotenzivnih bolesnika s BHP obično nisu bile klinički značajne.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija i benigna hiperplazija prostate

Početna doza Kamirena XL iznosi 4 mg jednom dnevno. Više od 50% bolesnika s blagom do srednje jakom hipertenzijom biti će pod kontrolom uz 4 mg Kamirena XL jednom dnevno. Optimalni učinak Kamirena XL dosegnut će se za najviše 4 tjedna. Ako je potrebno, doza se može povećati nakon tog razdoblja do 8 mg jednom dnevno, ovisno o odgovoru bolesnika.

Maksimalna preporučena doza Kamirena XL je 8 mg jednom dnevno.

Starije osobe

Uobičajena preporučena doza za odrasle osobe.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega nema nikakvih promjena farmakokinetike, preporučuje se primjena uobičajene doze Kamirena XL za odrasle osobe. Doksazozin se ne može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Kao i svi drugi lijekovi koji se u cijelosti metaboliziraju u jetri, Kamiren XL se mora oprezno primjenjivati u bolesnika sa znakovima oštećenja funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost doksazozina u djece i adolescenata nije ustanovljena.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kamiren XL se može uzimati sa ili bez hrane.

Tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine. Bolesnici ne smiju žvakati, dijeliti ni drobiti tablete.

4.3. Kontraindikacije

Doksazozin je kontraindiciran:

- u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na doksazozin ili druge tipove kinazolina (npr. prazosin, terazozin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- u bolesnika s ortostatskom hipotenzijom u anamnezi;
- u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate i istodobnom kongestijom gornjih mokraćnih putova, kroničnom infekcijom mokraćnih putova ili kamencima u mokraćnom mjehuru;
- u bolesnika s anamnezom gastrointestinalne opstrukcije, ezofagealne opstrukcije ili bilo kojeg stupnja smanjenja promjera lumena gastrointestinalnog trakta
- u bolesnika s hipotenzijom (samo za indikaciju - benigna hiperplazija prostate).

Doksazozin je kontraindiciran kao monoterapija u bolesnika s preljevnom inkontinencijom ili anurijom s ili bez pojave progresivne renalne insuficijencije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Informacije koje treba dati bolesniku

Bolesnicima treba napomenuti da se doksazozin tablete moraju progutati cijele. Bolesnici ih ne smiju žvakati, dijeliti ili drobiti.

Abnormalno kratko vrijeme prolaza kroz gastrointestinalni trakt (npr. nakon kirurške resekcije) može rezultirati nepotpunom apsorpcijom. S obzirom na dugo poluvrijeme života doksazozina, klinički značaj ovoga je nejasan.

Posturalna hipotenzija/sinkopa

Početak liječenja

Povezano s alfa-blokatorskim svojstvima doksazozina, bolesnici bi mogli razviti posturalnu hipotenziju koja se očituje omaglicom i slabošću ili rijetko gubitkom svijesti (sinkopa), osobito na početku liječenja. Zbog toga je uobičajena medicinska praksa na početku liječenja nadzirati krvni tlak zbog smanjivanja mogućnosti za posturalne učinke.

Kod uvođenja liječenja bilo kojim učinkovitim alfa-blokatorom, bolesnika se mora savjetovati kako da izbjegava simptome koji su posljedica posturalne hipotenzije te koje mjere mora poduzeti ako se oni ipak pojave. Bolesnika treba upozoriti da izbjegava situacije kod kojih može doći do ozljede, ako se omaglica ili slabost pojave prilikom početka liječenja doksazozinom.

Primjena u bolesnika s akutnim stanjima srca

Kao i sa bilo kojim drugim vazodilatacijskim antihipertenzivom, uobičajena je medicinska praksa bolesnike sa sljedećim akutnim stanjima srca savjetovati da doksazozin primjenjuju s oprezom:

- edem pluća zbog aortalne ili mitralne stenoze,
- zatajivanje srca pri visokom udarnom volumenu,
- zatajivanje desne strane srca zbog plućne embolije ili perikardijalnog izljeva,
- zatajivanje lijevog ventrikula srca s niskim tlakom punjenja.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Kao i kod drugih lijekova koji se u cijelosti metaboliziraju u jetri, doksazozin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika sa znakovima oštećenja funkcije jetre. Budući da ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje.

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tip 5 (PDE-5)

Treba oprezno istodobno koristiti doksazozin i inhibitore fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil) jer oba lijeka imaju vazodilatacijske učinke te mogu u nekih bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije. Za smanjenje rizika pojave ortostatske hipotenzije preporučuje se početi liječenje inhibitorima fosfodiesteraze-5 samo ako je bolesnik hemodinamički stabiliziran na terapiji alfa-blokatorima. Nadalje, preporučuje se početi liječenje inhibitorima fosfodiesteraze-5 s najnižom mogućom dozom i vremenskim razmakom od 6 sati od uzimanja doksazozina. Nisu provedena istraživanja s formulacijama s produljenim oslobađanjem doksazozina.

Primjena u bolesnika koji se podvrgavaju operaciji katarakte

'Intraoperativni sindrom meke šarenice' (IFIS, od engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*; varijanta sindroma sužene zjenice) uočen je tijekom operacije katarakte u nekih bolesnika koji se liječe ili su prethodno liječeni tamsulozinom. Izolirani slučajevi također su zabilježeni s drugim alfa-1 blokatorima, a mogućnost učinaka klase ne može se isključiti. Budući da IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija tijekom operacije katarakte, potrebno je unaprijed obavijestiti oftalmologa o trenutnoj ili prethodnoj primjeni alfa-1 blokatora.

Probir za karcinom prostate

Karcinom prostate uzrokuje mnoge simptome BHP-a i ova dva stanja mogu biti istodobno prisutna. Prije započinjanja liječenja BHP-a doksazozinom, potrebno je isključiti karcinom prostate.

Prijapizam

Produljene erekcije i prijavizam prijavljeni su sa alfa-1 blokatorima uključujući doksazozin nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se prijavizam ne liječi odmah, mogao bi uzrokovati oštećenje tkiva penisa i trajni gubitak potencije, stoga bolesnik mora zatražiti hitnu liječničku pomoć.

Kamiren XL sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena doksazozina s PDE-5 inhibitora može u pojedinim bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4.). Nisu provedena ispitivanja s formulacijama doksazozina s produljenim otpuštanjem.

Najveći dio (98%) doksazozina u plazmi je vezan za proteine. Podaci *in vitro* dobiveni iz ljudske plazme upućuju na to da doksazozin nema učinka na vezanje proteina sljedećih ispitivanih lijekova: digoksina, varfarina, fenitoina ili indometacina.

In vitro ispitivanja pokazuju da je doksazozin supstrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Nužan je oprez kada se doksazozin primjenjuje istodobno s jakim CYP3A4 inhibitorom, kao što su klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir,

telitromicin ili vorikonazol (vidjeti dio 5.2).

Konvencionalni doksazozin je korišten bez ikakvih štetnih interakcija u kliničkoj primjeni s tiazidnim diureticima, furosemidom, beta-blokatorima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima, oralnim hipoglikemicima, urikozuricima te antikoagulansima. Međutim, nema podataka iz formalnih ispitivanja interakcije između lijekova.

Doksazozin pojačava antihipertenzivni učinak drugih alfa-blokatora i drugih antihipertenziva .

U otvorenom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 22 zdrava muška dobrovoljca, primjena jedne doze doksazozina od 1 mg prvog dana četverodnevne primjene oralnog cimetidina (400 mg dvaput dnevno), dovela je do 10%-tnog porasta prosječnog AUC-a doksazozina, ali ne i do statistički značajnih promjena prosječnog C_{max} i prosječnog poluživota doksazozina. Porast prosječnog AUC-a doksazozina od 10% s cimetidinom nalazi se unutar očekivane razlike među pojedinim osobama (27%) prosječnog AUC-a za doksazozin s placebo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Za indikaciju kod hipertenzije

Trudnoća

Budući da nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica, sigurnost primjene doksazozina u trudnoći još uvijek nije utvrđena. U skladu s tim, doksazozin se može koristiti samo kada liječnik procjenjuje da potencijalna korist za majku nadilazi mogući rizik za plod. Iako tijekom ispitivanja na životinjama nisu opaženi teratogeni učinci, uz iznimno visoke doze opaženo je smanjeno fetalno preživljavanje (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Pokazalo se da se doksazozin u vrlo malim količinama izlučuje u mlijeko (manje od 1% doze za dojenče), ali podaci u ljudi su ograničeni. Rizik za novorođenče ili dojenče ne može se isključiti, pa bi se doksazozin trebao primijeniti samo onda kad liječnik procijeni da korist primjene lijeka nadilazi potencijalni rizik.

Za indikaciju kod benigne hiperplazije prostate

Nije primjenjivo.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost za obavljanje aktivnosti, kao što su upravljanje strojevima ili motornim vozilima, može biti umanjena, osobito na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima najčešće reakcije povezane s liječenjem doksazozinom bile su posturalnog tipa (rijetko povezane s nesvjesticom) ili su bile nespecifične.

Sljedeće nuspojave su bile uočene tijekom liječenja doksazozinom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nije poznato
<i>Infekcije i infestacije</i>	infekcija dišnog sustava, infekcija mokraćnog sustava				

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				leukopenija, trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		alergijska reakcija na lijek			
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		giht, povećan apetit, anoreksija			
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		anksioznost, depresija, nesаница		agitacija, nervoza	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	omaglica, glavobolja, somnolencija	cerebrovaskularni događaji, hipoesteziја, sinkopa, tremor		posturalna omaglica, parestezije	
<i>Poremećaji oka</i>				zamagljen vid	intraoperativni sindrom meke šarenice (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	vertoglavica	tinitus			
<i>Srčani poremećaji</i>	palpitacije, tahikardija	angina pectoris, infarkt miokarda		bradikardija, srčane aritmije	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija, posturalna hipotenzija			navale vrućine	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	bronhitis, kašalj, dispneja, rinitis	epistaksa		bronhospazam	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	bol u abdomenu, dispepsija, suha usta, mučnina	konstipacija, proljev, flatulencija, povraćanje, gastroenteritis	gastrointestinalna opstrukcija		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		poremećaji testova funkcije jetre		kolestaza, hepatitis, žutica	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	svrbež	kožni osip		alopecija, purpura, urtikariја	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u leđima, mialgija	artralgija		grčevi mišićа, slabost mišićа	
<i>Poremećaji</i>	cistitis,	dizurija,		poremećaj	

<i>bubrega i mokraćnog sustava</i>	urinarna inkontinencija	hematurija, učestalo mokrenje		mokrenja, nokturija, poliurija, pojačana diureza	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		impotencija		ginekomastija, prijavizam	retrogradna ejakulacija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija, bol u prsištu, simptomi nalik gripi, periferni edem	bol, facijalni edem		umor, malaksalost	
<i>Pretrage</i>		porast tjelesne težine			

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ako predoziranje dovede do hipotenzije, bolesnika se odmah mora poleći s glavom okrenutom prema dolje. U pojedinim slučajevima od koristi mogu biti i druge potporne mjere.

Budući da se doksazozin snažno veže na proteine plazme, dijaliza nije indicirana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, blokatori alfa-adrenergičkih receptora, ATK oznaka: C02CA04

Mehanizam djelovanja

Doksazozin je moćan i selektivan antagonist alfa-1 adrenergičkih receptora.

Primjena Kamirena XL hipertenzivnim bolesnicima dovodi do klinički značajnog smanjenja krvnog tlaka kao rezultat smanjenja sustavnog vaskularnog otpora. Ovaj učinak se smatra rezultatom selektivne blokade alfa-1-adrenoreceptora koji se nalaze u vaskulaturi. Pri doziranju od jednom dnevno, klinički značajno sniženje krvnog tlaka prisutno je 24 sata nakon primjene. Većina bolesnika su pod kontrolom na početnoj dozi. U bolesnika s hipertenzijom, smanjenje krvnog tlaka tijekom liječenja s Kamirenom XL bilo je slično u sjedećem i stojećem položaju.

Ispitanici liječeni doksazozinom s trenutnim otpuštanjem mogu se prebaciti na Kamiren XL 4 mg i dozu titrirati prema gore, po potrebi.

Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da doksazozin nema neželjenih metaboličkih učinaka te da je pogodan za primjenu u bolesnika s koegzistentnom šećernom bolesti, gihtom i otpornošću na inzulin.

Doksazozin je pogodan za primjenu u bolesnika koji boluju i od astme, hipertrofije lijeve srčane klijetke te u starijih osoba. Pokazalo se da liječenje doksazozinom dovodi do regresije hipertrofije

lijeve srčane klijetke, inhibicije agregacije trombocita te pojačane aktivnosti aktivatora tkivnog plazminogena. Uz to, doksazozin poboljšava osjetljivost na inzulin u bolesnika s ovim poremećajem.

Uz antihipertenzivni učinak, u dugotrajnim ispitivanjima, doksazozin je dovodio do umjerenog smanjenja koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u plazmi, zbog čega može biti od osobite koristi u hipertenzivnih bolesnika koji istodobno imaju i hiperlipidemiju.

Benigna hiperplazija prostate

Primjena Kamirena XL bolesnicima sa simptomatskim BHP-om dovodi do značajnog poboljšanja urodinamike i simptoma. Smatra se da učinak kod BHP-a nastaje putem selektivnog blokiranja alfa-adrenergičkih receptora smještenih u mišićnoj stromi i kapsuli prostate, te vratu mokraćnog mjehura. Pokazalo se da je doksazozin učinkovit blokator 1A podtipa alfa-1-adrenoreceptora koji čini preko 70% podtipova u prostati. To objašnjava djelovanje u bolesnika s BPH-om.

Doksazozin je pokazao neprekidnu učinkovitost i sigurnost u dugotrajnom liječenju BPH.

Uporaba preporučenih doza doksazozina ima na krvni tlak normotenzivnih bolesnika mali učinak ili ga uopće nema.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju BPH-a liječenje doksazozinom je u bolesnika sa spolnom disfunkcijom povezano s poboljšanjem spolne funkcije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene terapijskih doza, Kamiren XL se dobro apsorbira. Najviša razina u plazmi postupno se postiže 8 do 9 sati nakon doziranja. Vršne koncentracije u plazmi iznose približno jednu trećinu onih od iste doze doksazozin tableta s trenutnim oslobađanjem. Najniže razine lijeka u tijelu za 24 sata su međutim, slične.

Omjer vršnih/najnižih razina doksazozin tableta s produljenim oslobađanjem je manji od polovice omjera kod tableta doksazozina s trenutnim otpuštanjem.

U stanju dinamičke ravnoteže, relativna bioraspoloživost doksazozina kod tableta s produljenim oslobađanjem, u usporedbi s tabletama s trenutnim oslobađanjem, bila je 54% pri dozi od 4 mg, a 59% pri dozi od 8 mg.

Farmakokinetička ispitivanja s tabletama doksazozina s produljenim oslobađanjem u starijih bolesnika nisu pokazala značajne promjene u odnosu na mlađe bolesnike.

Distribucija

Oko 98% doksazozina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Doksazozin se opsežno metabolizira u jetri, a manje od 5% se izlučuje kao nepromijenjeni doksazozin. Doksazozin se primarno metabolizira hidroksimetilacijom i hidroksilacijom.

In vitro ispitivanja pokazuju da je primarni put eliminacije preko CYP 3A4, međutim, u eliminaciju su također uključeni metabolički putevi preko CYP 2D6 i CYP 2C9, ali u manjem opsegu.

Eliminacija

Eliminacija iz plazme je dvofazna sa završnim poluvremenom eliminacije od 22 sata, zbog čega je lijek pogodan za davanje jednom dnevno.

Farmakokinetička ispitivanja s doksazozinom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega također nisu pokazala značajne promjene u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega.

Malo je podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre te o učincima lijekova koji utječu na metabolizam u jetri (npr. cimetidin). U kliničkoj studiji 12 osoba s umjerenim oštećenjem funkcije

jetre primjena jedne doze doksazozina dovela je do porasta AUC-a od 43% te smanjenja oralnog klirensa od 40%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama.

Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, zabilježeno je smanjeno fetalno preživljenje u životinja pri dozama oko 300 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude.

Ispitivanja na ženkama štakora kojima je primijenjena jednokratna oralna doza radioaktivnog doksazozina ukazuju na to da se doksazozin nakuplja u mlijeku u maksimalnoj koncentraciji od oko 20 puta većoj od koncentracije u plazmi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

hipromeloza
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30, 60 ili 120 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-366773352

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.08.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.07.2021.